

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-228136

(43) 公開日 平成6年(1994)8月16日

| (51) Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| C 0 7 D 407/04 | 3 0 7 | 7602-4C | | |
| A 6 1 K 31/445 | A A M | 7431-4C | | |
| | A D N | 7431-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

| | | | |
|--------------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平5-307816 | (71) 出願人 | 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (22) 出願日 | 平成5年(1993)12月8日 | (72) 発明者 | 大川 滋紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平4-329683 | (72) 発明者 | 三木 正敬 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田 薬品工業株式会社五月丘案内 |
| (32) 優先日 | 平4(1992)12月9日 | (74) 代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | | |

(54) 【発明の名称】 光学活性アミノクマラン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 過酸化脂質生成抑制剤、特に、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防剤として有用な5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性水溶性塩の提供。

【構成】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩。

【請求項2】 光学活性体が(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランである請求項1記載の結晶性塩。

【請求項3】 光学活性体が(R)-(-)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランである請求項1記載の結晶性塩。

【請求項4】 塩が2塩酸塩である請求項2記載の結晶性塩。

【請求項5】 塩がフマル酸塩である請求項2記載の結晶性塩。

【請求項6】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩。

【請求項7】 結晶性である請求項6記載の化合物。

【請求項8】 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩。

【請求項9】 結晶性である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 (1) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランと光学活性有機酸とを反応させるか、または(2) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体と酸とを反応させることを特徴とする請求項1記載の結晶性塩の製造法。

【請求項11】 請求項1記載の結晶性塩を含有する過酸化脂質生成抑制剤。

【請求項12】 脳機能障害予防治療剤として用いられる請求項11記載の過酸化脂質生成抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、特に脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防に有効である光学活性アミノクマラン誘導体の結晶性塩に*

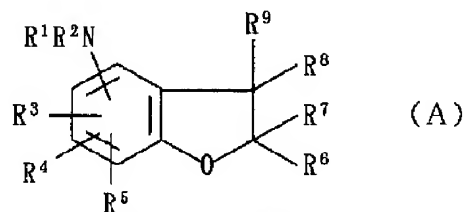
*関する。

【0002】

【従来技術および課題】 体内での過酸化脂質の生成およびそれに付随したラジカル反応が、膜障害や酵素障害等を介して生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになるにつれて、抗酸化・過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられるようになってきた。現在、医薬分野で用いられる抗酸化・過酸化脂質生成抑制剤は、主として、ビタミンCやビタミンE等の天然抗酸化剤の誘導体およびフェノール誘導体である(福沢健治著、日本臨床46巻、2269~2276頁(1988年))が、作用が弱かったり、副作用があったりするので実用的に必ずしも満足できるものではない。一方、本発明者らは、すでに、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する下記一般式(A)で示されるアミノクマラン誘導体を見だし、特許出願している[特願平3-282880号(EP-A-0483772)]。

【0003】

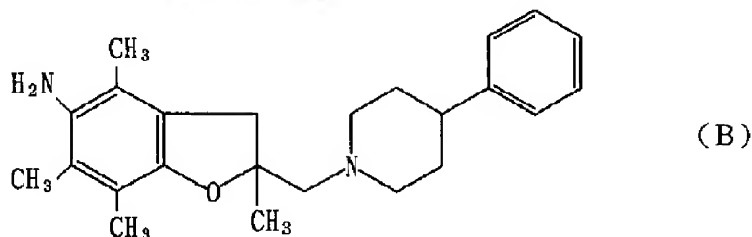
【化1】



【0004】 【式中、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子、アシル基、アルコキシカルボニル基または芳香環基を、R³、R⁴およびR⁵は、同一または異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基または脂肪族基であるか、またはR³、R⁴およびR⁵のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、R⁶およびR⁷は、同一または異なって、置換基を有していてもよい脂肪族であり、しかも、R⁶およびR⁷の少なくとも一つはα位がメチレン基であり、R⁸およびR⁹は、同一または異なって、水素原子またはそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を示す】ところで、一般式(A)で表されるアミノクマラン誘導体のうち、式(B)：

【0005】

【化2】



【0006】 で示される5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-

2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランについては、上記明細書には水に難溶性の遊離体として記載されている。ま

3

た、上記誘導体(B)は、分子内に不斉炭素有しており、2種類の光学異性体、(R)体と(S)体が存在するが、上記明細書ではかかる光学活性体の混合物(ラセミ体)として記載されているが、不安定であるので、医薬製剤として適していない。また、作用、水溶性、安定性(または保存性)等の点から、注射剤として十分満足できる過酸化脂質生成抑制剤は未だ見いだされておらず、その開発が望まれている。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、脳卒中および頭部外傷等に伴う脳機能障害の改善、治療および予防に有用な上記化合物(A)の中から、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの化合物(B)を特に選定し、さらに光学異性体の分離および塩形成を*

4

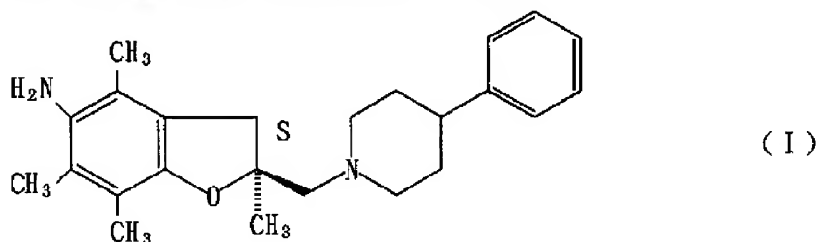
*行い、一般常識「ある化合物を最初に結晶化するのは困難である」にもかかわらず、化合物(B)の光学活性体の結晶性塩の創製にはじめて成功し、さらにこれが予想外にも、安定かつ水溶性であり注射剤として極めて有用であることを見だし、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明は、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン(化合物(B))の光学活性体の結晶性塩、特に、その2塩酸塩およびフマル酸塩、それらの製造法およびそれらを含有する過酸化脂質生成抑制剤を提供するものである。

【0009】本発明の結晶性塩は、具体的には次式(I)または(II)で表される化合物(光学活性体)の結晶性塩である。

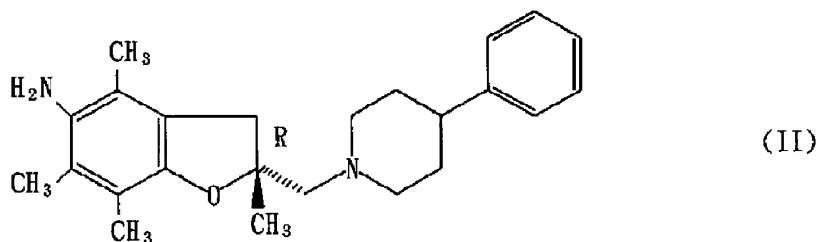
【0010】

【化3】



【0011】

※ ※【化4】



【0012】本発明の結晶性塩は、5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体(I)または(II)と薬理的に許容される酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、例えば酢酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸、およびアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸などの塩の結晶である。本発明の結晶性塩は、モノ酸塩またはジ酸塩のいずれでもよい。本発明の結晶性塩として、好ましくは2塩酸塩またはフマル酸塩など、より好ましくは(S)-(+)-体の2塩酸塩などである。

【0013】本発明の結晶性塩は、(1) 5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン(化合物(B))と光学活性有機酸とを反応させるか、または、(2) 化合物(B)の光学活性体と酸とを反応させるこ

とによって製造される。

【0014】以下、各製法を順に説明する。第(1)法では、化合物(B)と光学活性有機酸とを反応させることによって、本発明の結晶性塩を生成させるが、具体的には、(a) 化合物(B)と光学活性有機酸とを溶媒中で混合させ、均一溶液とする、または(b) 化合物(B)を光学活性有機酸と常法(例、酸クロリド法)によって縮合させてアミド体のジアステレオマー混合物とし、これを分別結晶法やシリカゲルクロマトグラフィーなどの分離精製手段を使って分離精製した後、酸性加水分解(塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、メタンスルホン酸などの有機酸または酸性イオン交換樹脂を用いる)あるいは塩基性加水分解(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基と水単独あるいはメタノール、エタノールなどの有機溶媒との混合系を用いる)により本発明の結晶性塩を製造できる。上記(a)および(b)法において、代表的な光学活性有機酸としては、分子内に不斉中心を有する有機カルボン酸、有機リン酸、有機スル

ホン酸などが用いられ、具体的には例えば、置換(−)−酒石酸または置換(+)−酒石酸(例、(−)−または(+)-ジアセチル酒石酸、(−)−または(+)-ジトルイル酒石酸、(−)−または(+)-ジベンゾイル酒石酸など)、(−)−酒石酸または(+)-酒石酸、(−)−リンゴ酸または(+)-リンゴ酸、(−)−マンデル酸または(+)-マンデル酸、(−)−乳酸または(+)-乳酸、(+)-カンファ−10−スルホン酸、(+)-3−プロモカンファ−10−スルホン酸、MTPA(α−メトキシ−α−(トリフルオロメチル)フェニル酢酸)、メントキシ酢酸などが挙げられる。このうち、好ましくは、(a)法では(−)−または(+)-マンデル酸などが、(b)法ではMTPA、メントキシ酢酸などが用いられる。

【0015】(a)法において、溶媒としては、例えば、水、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなど)、エーテル類(例、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチルなど)、ケトン類(例、アセトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、これらを単独あるいは混合して用いることができる。このうち、好ましくは、メタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、エーテルなどからなる混合溶媒などが用いられる。(a)法において、通常、化合物(B)1当量に対し、0.5〜5当量程度、好ましくは0.5〜2当量程度の光学活性有機酸が用いられる。化合物(B)に対する溶媒の量は、溶媒の種類によっても異なるが、例えば、メタノール−アセトニトリルの場合、化合物(B)1重量部に対し5〜30重量部程度が用いられる。(a)法は0〜100℃、好ましくは20〜50℃で行い、化合物(B)と光学活性有機酸とを混合させると瞬時に結晶性塩が形成される。

【0016】さらに所望により、第(1)法で得られた結晶性塩を含有する溶液に、1〜50倍量(重量)程度、好ましくは3〜10倍量程度の塩が難溶性の有機溶媒(例、エーテル、ヘキサン、酢酸エチル等)を加え、0.5〜24時間程度0〜30℃程度で放置し、生じた沈殿物(光学活性有機酸塩)をろ取してもよい。また、あらかじめ第(1)法で得られた結晶性塩を含有する溶液を容積が1/2〜1/4程度になるまで20〜100℃程度で濃縮(減圧濃縮等)してから塩が難溶性の有機溶媒を加えてもよい。

【0017】第(2)法では、化合物(B)の光学活性体と酸、例えば上記の薬理学的に許容される酸とを反応させる、具体的には例えば、両者を溶媒中で混合させ、均一溶液とすることによって、目的物の結晶性塩を形成させる。ここで用いられる溶媒としては、第(1)法で用いられる溶媒と同様のものが用いられる。また、本法に

おける温度および時間は、第(1)法と同様である。さらに所望により、第(1)法と同様、第(2)法で得られた目的物の結晶性塩を含有する溶液から目的物を分離してもよい。

【0018】化合物(B)の光学活性体は、第(1)法で得られた光学活性有機酸塩に炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素塩または水酸化物などの無機塩基の水溶液を混合し、例えば濾過、溶媒抽出等の分離手段により分離できる。塩基の使用量は、塩1重量部に対し1〜10重量部程度である。

【0019】また、別法として、化合物(B)またはその塩(上記薬理学的に許容される酸との塩など)を、光学活性体分離用カラム(キラルカラム)、例えばENANTI-O-VM(トーソー社)やCHIRALCELシリーズ(ダイセル社)などを用いるクロマトグラフィーに付し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液など)、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフランなど)、炭化水素類(例、ヘキサンなど)の有機溶媒などを単独あるいは混合液で展開させることによって、化合物(B)の光学活性体を製造できる。

【0020】本発明の結晶性塩の原料となる化合物(B)は、EP-A-0483772の実施例67に記載された方法に従って製造される。

【0021】本発明の結晶性塩は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、γ-リノレン酸、α-リノレン酸、アラキドン酸、ジホモ-γ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に、過酸化脂質生成反応を抑制する作用(抗酸化作用)、5-リポキシゲナーゼ系代謝産物[例、ロイコトリエン類、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)、リポキシン類、ロイコキシン類など]の生成抑制作用、トロンボキサンA₂合成酵素の阻害作用、プロスタグランジンI₂合成酵素保持促進作用、LTD₄受容体拮抗作用、活性酸素種の消去作用などの循環系改善作用や抗アレルギー作用を有する。上記のこれらの作用のうち、とりわけ、本発明の結晶性塩は、過酸化脂質生成反応抑制作用(抗酸化作用)を顕著に示す。

【0022】また、本発明の結晶性塩の毒性、副作用は低い。従って、本発明の結晶性塩は哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒトなど)における血小板凝集による血栓症、心、肺、脳、腎における動脈血管平滑筋の収縮あるいは血管れん縮による虚血性疾患(例、心筋梗塞、脳卒中)、神経変性疾患(例、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリック氏病、筋ジストロフィ)、頭部外傷、脊髄外傷など中枢損傷にともなう機能障害、記憶障害や情動障害(酸欠、脳損傷、

脳卒中、脳梗塞、脳血栓等により惹起される神経細胞壊死などにもなる障害)、脳卒中、脳梗塞後や脳外科手術、頭部外傷後に起こるけいれんおよびてんかん、腎炎、肺不全、気管支喘息、炎症、動脈硬化、アテローム変性動脈硬化、肝炎、急性肝炎、肝硬変、過敏症肝臓炎、免疫不全症、活性酸素種(スーパーオキシド、水酸化ラジカルなど)による酵素、生体組織、細胞などの障害によって引き起こされる循環器系疾患(心筋梗塞、脳卒中、脳浮腫、腎炎など)、組織繊維化現象や発癌などの諸疾患に対して治療および予防効果を有し、例えば、抗血栓剤、抗血管れん縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、心、脳の循環器系改善剤、腎炎治療剤、肝炎治療剤、組織繊維化阻止剤、活性酸素種消去剤、アラキドン酸カスケード物質調節改善剤などの医薬として有用である。

【0023】本発明の結晶性塩は、そのまましくは自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。本発明の結晶性塩は水溶性であり、特に注射剤として有利に投与される。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、例えば、成人の循環器系疾患の患者に対して非経口投与するときは、通常1回量として約0.01mg/kg~20mg/kg体重程度、好ましくは0.1mg/kg~10mg/kg体重程度、さらに好ましくは0.5mg/kg~10mg/kg体重程度を1日1~3回程度投与するのが好都合である。

【0024】

【実施例】つぎに、実施例、分析例および試験例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0025】実施例1

(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マンデル酸塩
(±) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン 35.4g のクロロホルム 500ml 溶液に、(S)-(+) - マンデル酸 14.78g のメタノール 300ml 溶液を加えて濃縮した。残渣に約 500ml のエーテルを加え、生じた沈澱を濾過してエーテルで洗浄した。得られた粗結晶 35.4g を、以下の再結晶操作に2回供した。即ち、粗結晶をメタノールアセトニトリル(2:1)(1リットル)に溶解し濃縮した。およそ 100ml 溶まで濃縮し、エーテル約 500ml を加え、2時間 20℃ で放置後、生じた沈澱物をよく砕いた後濾過し、エーテルで洗浄した。以上の操作を2回行って(1回目収量 21.96g)、(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マン

デル酸塩 19.90g を得た。

融点 186 - 190℃

$[\alpha]^{27} + 57.1^\circ$ (c=1.230, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$ として

計算値: C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42

実験値: C, 74.31; H, 7.83; N: 5.38.

【0026】実施例2

(R)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(+) - マンデル酸塩
実施例1の母液に合わせて濃縮乾固した。得られた残渣 28.2g を酢酸エチル 500ml と 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml に分配した。有機層を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣 20g と (R)-(+) - マンデル酸 8.35g を用いて実施例1と同様にして、(R)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(+) - マンデル酸塩 20.41g を得た。

融点 186 - 191℃

$[\alpha]^{27} - 57.0^\circ$ (c=1.090, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$ として

計算値: C, 74.39; H, 7.80; N, 5.42

実験値: C, 74.26; H: 7.78; N, 5.54.

【0027】実施例3

(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩
(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・(S)-(+) - マンデル酸塩 19.8g を酢酸エチル 500ml と 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 500ml に分配した。有機層を 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣およそ 15g をメタノール 140ml に溶解し、4N 塩酸酢酸エチル溶液 23.3ml を加えた。濃縮乾固して得られた残渣を、酢酸エチルから結晶化して粗結晶を得た。メタノール - 酢酸エチルから再結晶を行い、(S)-(+) - 5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 2 - (4 - フェニルピペリジノメチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩 13.84g を得た。

融点 226℃(分解)

$[\alpha]^{26} + 27.8^\circ$ (c=1.054, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2Cl_2$ として

計算値: C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; Cl, 16.21

9

実験値: C, 65.60; H, 7.89; N, 6.37; Cl, 16.01.

【0028】実施例4

(R)-(-)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩

実施例3と同様にして、(R)-(-)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・(R)-(-)-マンデル酸塩20.03gより(R)-(-)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩15.55gを得た。

融点 226℃(分解)

$[\alpha]^{25}_D -27.9^\circ$ (c=1.284, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2Cl_2$ として

計算値: C, 65.90; H, 7.83; N, 6.40; Cl, 16.21

実験値: C, 65.76; H, 7.95; N, 6.31; Cl, 16.04.

【0029】実施例5

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2メタンスルホン酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩800mgを酢酸エチル(10ml)と0.5N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濃縮乾固して得られた残渣とメタンスルホン酸351mgをメタノールに溶解した後、濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルを加えて生じた結晶性の沈殿物を濾過し、酢酸エチルで洗浄することにより、結晶性の(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2メタンスルホン酸塩950mgを得た。

融点 202-211℃

$[\alpha]^{25}_D +21.4^\circ$ (c=1.340, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_2H_6S_2O_6$ として

計算値: C, 56.09; H, 7.24; N, 5.03; S, 11.52

実験値: C, 55.91; H, 7.25; N, 4.95; S, 11.23.

【0030】実施例6

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩

実施例5と同様にして、(S)-(+)-5-アミノ-2,

10

4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2塩酸塩800mgとフマル酸212mgより(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・フマル酸塩543mgを得た。

融点 177-180℃

$[\alpha]^{25}_D +32.2^\circ$ (c=1.070, メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ として

計算値: C, 69.98; H, 7.55; N, 5.83

実験値: C, 69.97; H, 7.54; N, 6.07.

【0031】実施例7

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2臭化水素酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン860mgをメタノールに溶解した後、25%臭化水素酢酸溶液0.5mlを加え、濃縮した。残渣をエタノールに溶解、放置し、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄することにより、(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・2臭化水素酸塩810mgを得た。

融点 220.5℃(分解)

$[\alpha]^{20}_D +23.6$ (c=0.86% メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2HBr$ として

計算値: C, 54.77; H, 6.51; N, 5.32

実験値: C, 54.47; H, 6.60; N: 5.17

【0032】実施例8

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・L-酒石酸塩

(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン870mgとL-酒石酸354mgをメタノールに溶解した後、濃縮した。残渣をエタノールに溶解、放置し、析出した結晶をろ過し、エタノールで洗浄することにより、(S)-(+)-5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン・L-酒石酸塩・1エタノール970mgを得た。

融点 130.5℃

$[\alpha]^{20}_D +35.0$ (c=0.755% メタノール)

元素分析値 $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_4H_6O_6 \cdot C_2H_5OH$ として

計算値: C, 64.26; H, 7.90; N, 5.00

実験値: C, 64.32; H, 8.11; N: 4.92

【0033】分析例1

EP-A-0483772の実施例67の化合物と実施

例1の化合物の遊離塩基を光学分割カラムを用いて高速液体クロマトグラフィーで分析した。

分析条件

カラム：キラルセルOD(4.6×250mm)

移動相：n-ヘキサン-エタノール-ジエチルアミン(100:0.5:0.1, v/v)

流速：1ml/min

検出：UV254nm

分析結果を図1および図2に示す。

【0034】分析例2

実施例3の化合物の粉末X線回折(CuK α , 40kV, 40mA)を行った。回折図を図3に示す。図3より、実施例3の化合物は、格子面間隔(d)が13.89、7.12、5.36、4.26、4.05、4.00、3.31、3.21に特徴的のピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶形を有することがわかる。

【0035】試験例1

脊髄くも膜下腔内に塩化第1鉄を投与されたマウスの行動変化に対する薬物の作用

1群10匹の5週令雄性S I c: I C Rマウスを使用し、50mM塩化第1鉄を溶解した生理的食塩水5 μ l/マウスを第6腰椎から第1仙髄のくも膜下腔内に注入し*

*た後、15分から1時間まで行動観察を行い、行動変化の評点は以下の基準で行った。

評点 行動変化

0点：正常

1点：下肢、下腹部をしきりに噛む。

2点：a)激しく時には転げ回りながら下半身を噛む。

b)外部刺激に対する過敏反応が認められ、攻撃的になる。

c)振顫が起こる。

以上3つの反応のいずれかが認められる。

10 3点：間代性痙攣が認められる。

4点：強直性痙攣が認められる。もしくは片側または両側肢の麻痺が認められる。

5点：死亡する。

以上の基準で評価した点数をもとに抑制率(抑制率=[(5-評点)/5]×100)で示した。被験化合物塩は塩化第1鉄投与30分間に経口投与した。実施例3および4の化合物のそれぞれ25mg/kgを1回経口投与したときの平均スコアおよびそれぞれの抑制率を表1に示す。

【0036】

【表1】

| | 平均スコア | | |
|------|-----------|---------|--------|
| | 25mg/kg投与 | 生理食塩水投与 | 抑制率(%) |
| 実施例3 | 0.2 | 5.0 | 96 |
| 実施例4 | 1.3 | 4.7 | 72.3 |

【0037】以上の結果から、本発明の結晶性塩は塩化第1鉄による過酸化脂質生成に伴う中枢神経系障害の抑制作用がすぐれていることがわかる。

【0038】

【発明の効果】本発明によれば、過酸化脂質生成抑制剤、特に、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療および予防剤として有用な5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペリジノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フランの光学活性体の結晶性塩が提供される。本発明の結晶性塩は、該化合物の遊離体と比較して高い水溶性を有し、かつ、安定である。

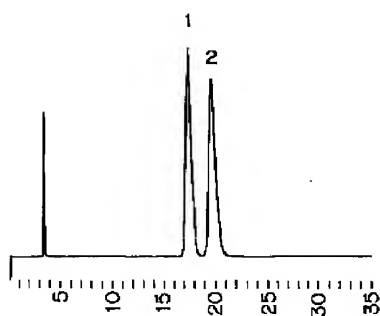
【図面の簡単な説明】

【図1】 分析例で得られた高速液体クロマトグラフィーの結果(E P-A-0483772の実施例67の化合物を用いた時)を示す。横軸は保持時間(分)を示す。ピーク1は(S)-(+)体、ピーク2は(R)-(-)体のピークをそれぞれ示す。

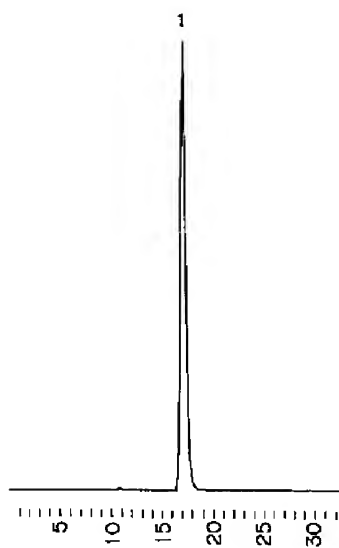
【図2】 分析例で得られた高速液体クロマトグラフィーの結果(実施例1の化合物の遊離塩基を用いた時)を示す。横軸は保持時間(分)を示す。ピーク1は(S)-(+)体のピークを示す。

【図3】 実施例3の化合物の粉末X線回折図を示す。

【図1】



【図2】



【図3】

